

全视网膜光凝联合雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效及费用比较

潘竹娟, 张志辉, 樊飞红, 郑晓柯, 齐文娟

基金项目: 广州市卫生局医药卫生科技立项基金 (No. 2016A010097)

作者单位: (510700) 中国广东省广州市, 广州医科大学附属第五医院眼科

作者简介: 潘竹娟, 女, 毕业于中山大学中山眼科中心, 硕士, 主治医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 潘竹娟. 397933045@qq.com

收稿日期: 2017-11-30 修回日期: 2018-03-13

Clinical effect and cost analysis of panretinal photocoagulation combined with Ranibizumab or triamcinolone acetonide for diabetic macular edema

Zhu-Juan Pan, Zhi-Hui Zhang, Fei-Hong Fan, Xiao-Ke Zheng, Wen-Juan Qi

Foundation item: 2016 Medical Research Foundation of Health and Family Planning Commission of Guangzhou Municipality (No. 2016A010097)

Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zhu-Juan Pan. Department of Ophthalmology, the Fifth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510700, Guangdong Province, China. 397933045@qq.com

Received: 2017-11-30 Accepted: 2018-03-13

Abstract

• AIM: To compare clinical effects and cost of panretinal photocoagulation (PRP) combined with Ranibizumab or triamcinolone acetonide (TA) for diabetic macular edema (DME).

• METHODS: Forty-eight patients (48 eyes) with DME and diabetic retinopathy (DR) receiving PRP were randomly assigned to two groups, which were respectively intravitreally injected ranibizumab (0.5mg) and TA (4mg). Ranibizumab (0.5mg) was intravitreal injected every 4wk for 3 times. The effects of injection for DME were evaluated using best-corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and intraocular pressure (IOP). During the follow-up, other injections were performed to eyes which had CMT greater than 400 μ m. The medical costs were calculated at 12wk and 24wk.

• RESULTS: BCVA and CMT between 2 groups were not significantly different ($P>0.05$); BCVA and CMT among different time points were significantly different ($P<0.05$); the treatments and the time points had significant interaction on BCVA ($P<0.05$). BCVA was improved in two groups at all the time after injection ($P<0.05$), except 1wk after injection of TA ($P=0.33$). There was significant difference between the two groups at 12wk and 16wk on BCVA and that injected with ranibizumab was better ($P=0.03, 0.045$). CMT decreased in two groups at all the time after injection ($P<0.05$). There was significant difference only between the two groups at 1wk ($P<0.01$). All intraocular pressures were in the normal range, except one needed ocular hypotensive agents. The medical costs (yuan) of the ranibizumab group in 12wk and 24wk were 38736 and 42564, which of the TA group were 5790 and 7053, respectively.

• CONCLUSION: Both PRP combined with ranibizumab or TA for DME can effectively control disease progression in short time. Therapeutic effect is not significant between two methods, but PRP combined with TA is more economic.

• KEYWORDS: diabetic macular edema; ranibizumab; triamcinolone acetonide; intravitreal injection; panretinal photocoagulation

Citation: Pan ZJ, Zhang ZH, Fan FH, et al. Clinical effect and cost analysis of panretinal photocoagulation combined with Ranibizumab or triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(4):682-685

摘要

目的: 比较分析全视网膜光凝联合雷珠单抗与曲安奈德(TA)玻璃体腔注射治疗糖尿病黄斑水肿的疗效及医疗费用。

方法: 收集我院糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者48例48眼。所有患者行全视网膜激光光凝后随机分为两组。雷珠单抗组: 玻璃体腔注射雷珠单抗0.5mg, 4wk 1次。共3次。TA组: 注射曲安奈德4mg/0.1mL。治疗12wk后若黄斑中心凹视网膜厚度(CMT) $\geq 400\mu$ m, 则再次注射各组对应药物。随访6mo, 对比观察两组患者治疗前及注射药物后的最佳矫正视力(BCVA)、CMT、眼压及相关治疗费用。结果: 两组患者BCVA和CMT均无显著统计学差异($P>0.05$), 不同测量时间点BCVA和CMT具有显著统计学差异, 不同治疗方法和时间点BCVA及CMT均存在交互作用($P<0.05$)。除了TA组注药后1wk时BCVA较治疗前无明显提高($P=0.33$), 其余各时间点两组BCVA均较治

疗前提高($P<0.05$)。治疗 12、16wk 雷珠单抗组 BCVA 提高较 TA 组明显,两组差异有统计学意义($P=0.03、0.045$)。雷珠单抗组及 TA 组 CMT 注药后较注药前均有降低($P<0.05$)。注射后 1wk 两组之间 CMT 差异有统计学意义($P<0.01$)。除了 1 例患者需使用降眼压药物,其余两组患者眼压均在正常范围内。治疗 12wk 内本研究相关诊疗平均费用雷珠单抗组患者为 38736 元,TA 组为 5790 元。治疗 24wk 两组平均费用分别为 42564 元及 7053 元。

结论:短期内全视网膜光凝联合雷珠单抗与曲安奈德玻璃体腔注射均能有效控制 DME,两组治疗方法无显著差异,但全视网膜激光联合玻璃体腔注射曲安奈德治疗 DME 更经济。

关键词:糖尿病黄斑水肿;雷珠单抗;曲安奈德;玻璃体腔注射;全视网膜光凝

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.22

引用:潘竹娟,张志辉,樊飞红,等.全视网膜光凝联合雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效及费用比较.国际眼科杂志 2018;18(4):682-685

0 引言

糖尿病黄斑水肿(DME)是引起糖尿病患者视力下降的重要因素。在病程大于 20a 糖尿病患者中黄斑水肿可达 29%^[1]。近年来玻璃体腔注射糖皮质激素类药物或抗血管内皮生长因子类药物作为治疗黄斑水肿的新方式越来越多地应用到临床治疗当中。但两种代表药物曲安奈德及雷珠单抗的价格相差悬殊。目前中国糖尿病患者依从性较差,很多糖尿病视网膜病变患者就诊时,病情已至重度非增殖期或是增殖期,其周边部位视网膜病变的发展也对黄斑部水肿有影响。患者除了治疗黄斑水肿,还需要全视网膜光凝(PRP)治疗糖尿病视网膜病变。因此本研究从疗效和费用的角度观察雷珠单抗及曲安奈德(TA)联合全视网膜光凝治疗 DME 的效果,旨在为临床 DME 治疗方案的选择提供一定的参考。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2014-01/2016-12 就诊于我院眼科的糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿患者 48 例 48 眼,入选标准:(1)糖尿病视网膜病变处于重度非增殖或增殖期但无玻璃体积血和视网膜前出血;(2)黄斑中心 500 μm 范围内视网膜增厚;(3)糖化血红蛋白 $\leq 10\%$,血压控制 140/90mmHg 以下。排除标准:患者不能按要求治疗随访;排除屈光间质混浊影响眼底观察的患者、青光眼及高血压患者、有眼部激光史、玻璃体手术史或 1a 内眼部注射药物病史者以及视网膜激光光凝过程中出现玻璃体出血的病例。所有入选患者签署知情同意书,并通过医院伦理委员会的审核批准。所有患者均为 2 型糖尿病,病史 5~18 (平均 11.2)a。随机分为两组,一组雷珠单抗组 25 眼,男 13 眼,女 12 眼,年龄 51~65 (平均 57.2 \pm 6.7)岁,最佳矫正视力 BCVA (由小数法测得转换为 LogMAR) 0.72 \pm 0.22,黄斑中心凹视网膜厚度(CMT) 557 \pm 105 μm ,眼压(Goldmann 压平眼压计) 12 \pm 0.15mmHg。一组为 TA 组 23 眼,男 12 眼,女 11 眼,年龄 52~67 (平均 58.3 \pm 7.8)岁。BCVA 0.70 \pm 0.20, CMT 563 \pm 97 μm ,眼压 13 \pm 0.15mmHg。

两组患者性别、年龄、进入本研究前 BCVA、CMT 及眼压方面差异均无明显统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者行全视网膜激光光凝术(Nd:YAG 激光,波长 532nm),整个光凝过程分 3 次完成,每次光凝间隔 5d,共 1200~1600 点。1wk 后行玻璃体腔注射眼内药物。雷珠单抗组患者玻璃体腔注射雷珠单抗 0.5mg(10g/L),4wk 1 次,共 3 次。TA 组患者玻璃体腔注射 TA 4mg/0.1mL^[2-3]。术前签手术同意书。注射前后 3d 使用左氧氟沙星眼药水预防感染。手术在手术室进行,术中常规消毒铺巾,冲洗结膜囊后,盐酸奥布卡因表面麻醉。开睑器开睑。雷珠单抗组用药物配套注射器抽取 0.05mL,TA 组用 1mL 注射器抽取 0.1mL 曲安奈德注射液,于术眼角膜缘后 4mm 处垂直进针,将药物注入玻璃体腔。指测眼压,若指测眼压明显升高,前房穿刺放出少量房水,至指测眼压正常。要求注射 TA 患者坐位及半卧位以减少对视力的影响。术后眼压高于 30mmHg,予患者降眼压治疗。12wk 后若 OCT 检查 CMT $\geq 400\mu\text{m}$,则再次注射各组对应药物。其中雷珠单抗玻璃体腔注射需间隔 1mo,TA 需间隔 3mo。

1.2.2 观察随访 观察两组患者治疗前及注射药物后 1、4、8、12、16、20、24wk 的 BCVA、CMT、眼压。CMT 使用 OCT 进行检测获得。以黄斑中心凹为中心的六条子午线方向扫描,电脑自动检测出中心视网膜平均厚度。若患者期间需再次注射药物则仍按上述计划观察相关项目。观察眼部及全身并发症的发生情况。记录患者与本研究相关项目的诊疗费、药费及手术费,包括:眼部检查费用(视力、裂隙灯检查、眼压、散瞳、眼底检查、FFA、OCT),激光光凝费用,眼内注射操作相关费用(手术费、药费、麻醉费用及术前准备相关药物及操作费用)及相关并发症的药费及诊疗费。按患者实际诊疗项目于治疗 12、24wk 时按三级医院收费标准统计患者相关诊疗费、药费及手术费。

统计学分析:应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。两组性别比较采用 χ^2 检验。两组年龄比较采用独立样本 t 检验。两组 BCVA、CMT 及眼压用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组治疗差异采用重复测量数据的方差分析,两组治疗前及治疗后各时间点比较采用独立样本 t 检验,各组治疗前后比较采用 LSD- t 检验,以 $P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后 BCVA 情况 不同治疗组间差异无统计学意义($F=2.345, P=0.133$),但在 12、16wk 雷珠单抗组 BCVA 较 TA 组明显提高,两组差异有统计学意义($P=0.03、0.045$)。两组组内不同时间点测量结果,差异具有统计学意义($P<0.05$),雷珠单抗组各时间点 BCVA 较治疗前均有提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者在治疗后 8~16wk 时平均 BCVA 最佳。TA 组除在玻璃体腔注射后 1wk,差异无统计学意义($P=0.33$),其余各时间点 BCVA 较治疗前均有提高,差异有统计学意义($P<0.05$),在治疗后 8wk 时 BCVA 最佳。不同治疗方法与时间具有交互作用($F=8.503, P<0.001$),见表 1。

2.2 两组治疗后 CMT 情况 不同治疗组间 CMT 差异无统计学意义($F=0.989, P=0.325$),但在治疗后 1wk 雷珠单抗组 CMT 下降较 TA 组明显,两组差异有统计学意义

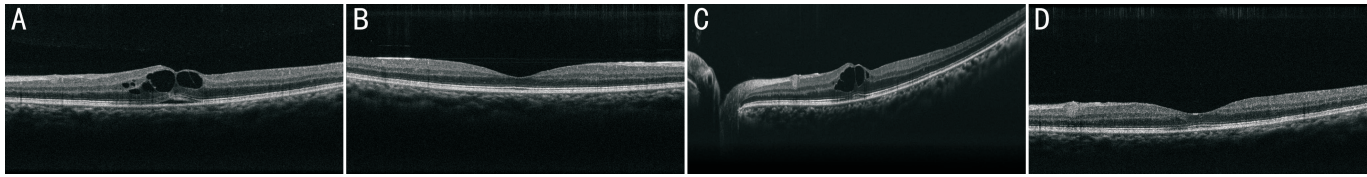


图1 雷珠单抗组患者黄斑部 OCT A:治疗前;B:玻璃体腔注射后 1mo;C:第一次注药后 5mo 黄斑水肿复发;D:黄斑水肿复发注药后 1mo。

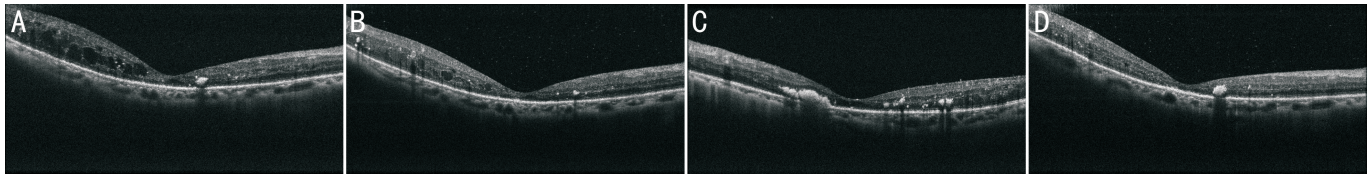


图2 TA组患者黄斑部 OCT A:治疗前;B:玻璃体腔注射后 1mo;C:注药后 3mo;D:注药后 4mo。

表1 两组患者治疗前后最佳矫正视力情况

组别	治疗前	治疗后						
		1wk	4wk	8wk	12wk	16wk	20wk	24wk
雷珠单抗组	0.72±0.22	0.62±0.21	0.55±0.20	0.52±0.18	0.51±0.17	0.52±0.19	0.55±0.21	0.53±0.18
曲安奈德组	0.70±0.20	0.69±0.19	0.65±0.19	0.62±0.18	0.63±0.20	0.64±0.21	0.64±0.22	0.63±0.23
<i>t</i>	-0.33	1.07	1.88	1.95	2.22	2.07	1.55	1.67
<i>P</i>	0.7	0.29	0.07	0.06	0.03	0.045	0.13	0.1

表2 两组患者治疗前后黄斑中心凹视网膜厚度情况

组别	治疗前	治疗后						
		1wk	4wk	8wk	12wk	16wk	20wk	24wk
雷珠单抗组	556.8±104.5	410.6±116.5	336.3±94.3	283.0±75.6	256.4±63.0	277.4±73.2	297.2±97.3	273.0±61.7
曲安奈德组	562.8±96.8	522.5±83.8	349.6±108.0	284.9±88.1	270.2±75.3	294.1±80.3	286.4±66.8	283.7±65.9
<i>t</i>	0.21	3.8	0.46	0.08	0.69	0.75	-0.43	0.58
<i>P</i>	0.84	<0.01	0.65	0.94	0.49	0.45	0.67	0.56

($P < 0.01$)。两组组内不同时间点测量结果差异有统计学意义($P < 0.05$),全视网膜光凝联合玻璃体腔注药后各时间点两组 CMT 较治疗前均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 12wk 时两组 CMT 均降至最低,其后 CMT 又升高。不同治疗方法与时间具有交互作用($F = 4.247, P = 0.045$),见表 2。两组典型病例分别见图 1、2。

2.3 并发症和不良反应情况 雷珠单抗组玻璃体腔注药术后仅 1 例患者重复注射 1 次后眼压升高为 27mmHg,但未用药第 2d 下降至正常范围。TA 组患者有 3 例眼压升高,其中 1 例重复注射 1 次后眼压升高至 33mmHg,使用降眼压药物后慢慢降至正常范围,其余 2 例未用药眼压自行降至正常范围。有 5 例出现结膜下出血(雷珠单抗组 3 例,TA 组 2 例),未予治疗,2~3wk 自行吸收。随访时间内所有患者未发生手术引起的玻璃体出血、白内障加重、视网膜脱离及感染性眼内炎,未出现心脑血管意外等全身并发症。

2.4 两组重复注射次数情况 雷珠单抗组于 4~6mo 内有 6 例患者 CMT 升高至 400 μm 以上,重复注射 1 次,至随访 6mo,5 例患者 BCVA 及 CMT 均有好转,1 例 CMT 好转,BCVA 无提高。而 TA 组有 3 例患者重复注射 1 次,3 例 CMT 均好转,2 例 BCVA 无提高。治疗后 24wk 平均注射次数雷珠单抗组为 3.24±0.46 次,曲安奈德组为 1.13±0.34 次。

2.5 治疗费用 治疗后 12、24wk,本研究相关诊疗平均费用雷珠单抗组患者分别为 38736 及 42564 元,TA 组为 5790、7053 元。治疗后 12wk,雷珠单抗组患者最佳矫正视力比 TA 组多提高 0.12,但多花费 32946 元。

3 讨论

糖尿病视网膜病变及其伴随的黄斑水肿是导致 25~65 岁人群失明的重要病因^[1]。目前,糖尿病黄斑水肿发生机制还不清楚,但长期慢性高血糖引起的生化改变及视网膜内炎性因子浸润导致的血-视网膜屏障的破坏是一个重要因素^[4]。传统的黄斑格栅样光凝在一定程度上可以缓解部分水肿,但对于严重的弥漫性黄斑水肿疗效有限,甚至可能会因进行性黄斑瘢痕化和视网膜下纤维化导致患者视力下降^[5]。近年来玻璃体腔注射抗炎药物曲安奈德及抗 VEGF 药物成为临床治疗糖尿病视网膜病变新的治疗方式。雷珠单抗是第二代抗 VEGF 药物,可选择性地结合血管内皮生长因子,抑制新生血管的生成,降低血管通透性,促进视网膜内渗出液的吸收。雷珠单抗分子量小,玻璃体腔注射 1h 能完全渗透视网膜^[6]。曲安奈德有抗炎及抗 VEGF 作用,能减轻组织水肿,在眼内的作用时间相对较长^[7]。目前国内外大部分研究均是单纯玻璃体腔注射药物或联合格栅样光凝来探讨 DME 的治疗效果。但临床上病情达重度非增殖以上糖尿病视网膜病变的患者通常需要行 PRP 治疗,PRP 作为糖尿病视网膜

病变的一线治疗方法,可以延缓病情的发展,并避开了对黄斑的损伤,通过减少周边视网膜的耗氧量减少了血管炎性因子的生成。因此,本研究选择对 PRP 联合玻璃体腔注射治疗 DME 的方法进行临床观察,比较两种药物的治疗效果及费用,以寻找一种安全、有效、经济的治疗方法。

本研究发现全视网膜光凝联合玻璃体腔注射雷珠单抗或曲安奈德均可减轻黄斑水肿。治疗后两组 BCVA 及 CMT 较治疗前均有明显改善。虽然在某些时间点雷珠单抗组疗效优于曲安奈德组但总体上看随访时期内两组疗效无明显差别。雷珠单抗起效快,需重复注射才能维持其最好治疗效果。曲安奈德维持时间长,重复注射次数较少,但有眼压升高风险。在本研究周期内未发现青光眼、眼内炎、视网膜脱离等严重并发症出现,表明在短期内 PRP 分别联合两种药物玻璃体腔注射治疗 DME 是比较安全的。部分患者眼压升高,提示术后需监测眼压,且长期并发症需进一步观察。有研究显示:雷珠单抗玻璃体腔注射治疗 DME 1wk 就表现出治疗效用,但需重复注射维持其疗效。而曲安奈德一般在 1~4mo 时表现出最大效用,但多次注射后青光眼及白内障发生率较高^[2,8-9]。一项涉及 145 眼全视网膜光凝及格栅样光凝后曲安奈德(1 次)和雷珠单抗(2 次)玻璃体腔注射治疗 DME 的短期研究发现两种药物均能在 14wk 提高患者视力和减轻黄斑水肿,除 1 眼注射雷珠单抗出现眼内炎外,随访至 56wk 无其他并发症发生^[10]。以上结果与本研究结果基本是一致的,其中的差别可能与研究对象的病情和使用的治疗方法及随访的时间相关。

目前多项多中心随机临床试验表明雷珠单抗治疗黄斑水肿疗效好于曲安奈德^[3,11]。但雷珠单抗价格高昂需多次使用,研究发现为达到稳定的效果,雷珠单抗第 1a 平均注射次数大约为 8 次^[12]。随访的时间及雷珠单抗注射的次数的差别可能是与本研究结果不符的原因。由于 DME 的治疗是一个长期的过程,其治疗成本是不容忽视的问题。国外 DME 治疗方式的成本效益研究开始得到许多学者的重视。Stein 等^[13]研究认为虽然雷珠单抗疗效好,但在愿意花费 50000 美元/质量调整生命年的人群中,70% 患者可能更愿意选择单纯格栅样光凝来治疗 DME。而 Dewan 等^[14]研究发现随访 2a,雷珠单抗玻璃体腔注射联合推迟的格栅样光凝比曲安奈德玻璃体腔注射联合格栅样光凝治疗有晶状体眼的 DME 多用 19216 美元多提高 6 个字母的视力。从成本效益来讲在治疗有晶状体眼雷珠单抗有优势,但治疗人工晶状体眼可优先考虑曲安奈德。在国内关于 DME 治疗方式的成本效益研究较少。本研究统计了广州市三级医院两种药物治疗的医疗花费,可以看到在治疗 12、24wk 两种药物治疗花费相差悬殊。在治疗 12wk 雷珠单抗组最佳矫正视力比 TA 组平均提高 0.12 多花费 32946 元。在治疗 24wk 雷珠单抗组最佳矫正视力比 TA 组平均提高 0.1 却多花费 35511 元。而广州市统计局发布 2016 年广州市城镇居民人均可支配收入为 50940.7 元,平均每月仅 4245.1 元。可见在国内雷珠单抗的治疗对患者也是不小的负担。

综上所述,本研究认为短期内全视网膜光凝联合雷珠单抗与曲安奈德玻璃体腔注射均能有效控制 DME,两组治疗方法无显著差异,但全视网膜激光联合玻璃体腔注射曲安奈德治疗 DME 更经济。鉴于样本量太少,随访时间较短,治疗方式成本及效益评价考虑的因素较少,关于 DME 治疗方式的成本效益研究尚需进一步探索。

参考文献

- Gaudric A, Massin-Korobeknik P. Diabetic maculopathy: classification, epidemiology, spontaneous outcome, treatment. *Diabetes Metab* 1993;19(5):422-429
- Aksoy S, Yilmaz G, Akkoyun I, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide therapies for diffuse diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2015;8(3):550-555
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-1077
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27(5):1047-1053
- Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, et al. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999;127(2):137-141
- Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, et al. Ranibizumab and Aflibercept: Intraocular Pharmacokinetics and Their Effects on Aqueous VEGF Level in Vitrectomized and Nonvitrectomized Macaque Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6501-6505
- Ye YF, Gao YF, Xie HT, et al. Pharmacokinetics and retinal toxicity of various doses of intravitreal triamcinolone acetonide in rabbits. *Mol Vis* 2014;20:629-636
- 王博, 吴京, 马明, 等. 玻璃体内注射雷珠单抗与曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比分析. *眼科新进展* 2015;35(3):246-249
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Beck RW, Edwards AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127(3):245-251
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Googe J, Brucker AJ, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina* 2011;31(6):1009-1027
- Bressler SB, Glassman A, Almkhatar T, et al. Five-year outcomes of ranibizumab with prompt or deferred laser versus laser or triamcinolone plus deferred ranibizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016;164:57-68
- Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt vs. deferred laser treatment; 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015;122(2):375-381
- Stein JD, Newman-Casey PA, Mrinalini T, et al. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 2014;121(4):936-945
- Dewan V, Lambert D, Edler J, et al. Cost-effectiveness analysis of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1679-1684